

明 細 書

ヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物

技術分野

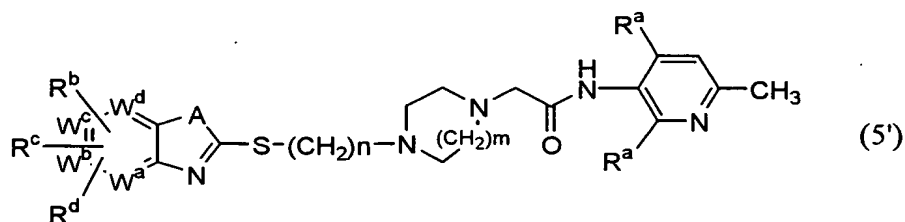
本発明は、新規ヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物及びこれを用いた環状ジアミン誘導体又はその塩の製造法に関する。

背景技術

アシル コエンザイム A コレステロール アシルトランスフェラーゼ (ACAT) はコレステロールからコレステロールエステルへの合成を触媒する酵素であり、コレステロールの代謝と消化管での吸収に重要な役割を果たすものである。

近年、小腸や肝臓に存在する当該ACATの活性を阻害することにより血中コレステロールの上昇を有効に抑制できることが明らかにされ、これまでに多くのACAT阻害剤に関する研究が進められている。

本発明者らは、血管壁に存在するACATに着目し、これを選択的に阻害する物質について研究を進めた結果、環状ジアミン構造を有するアゾール系化合物、中でも下記式 (5') :



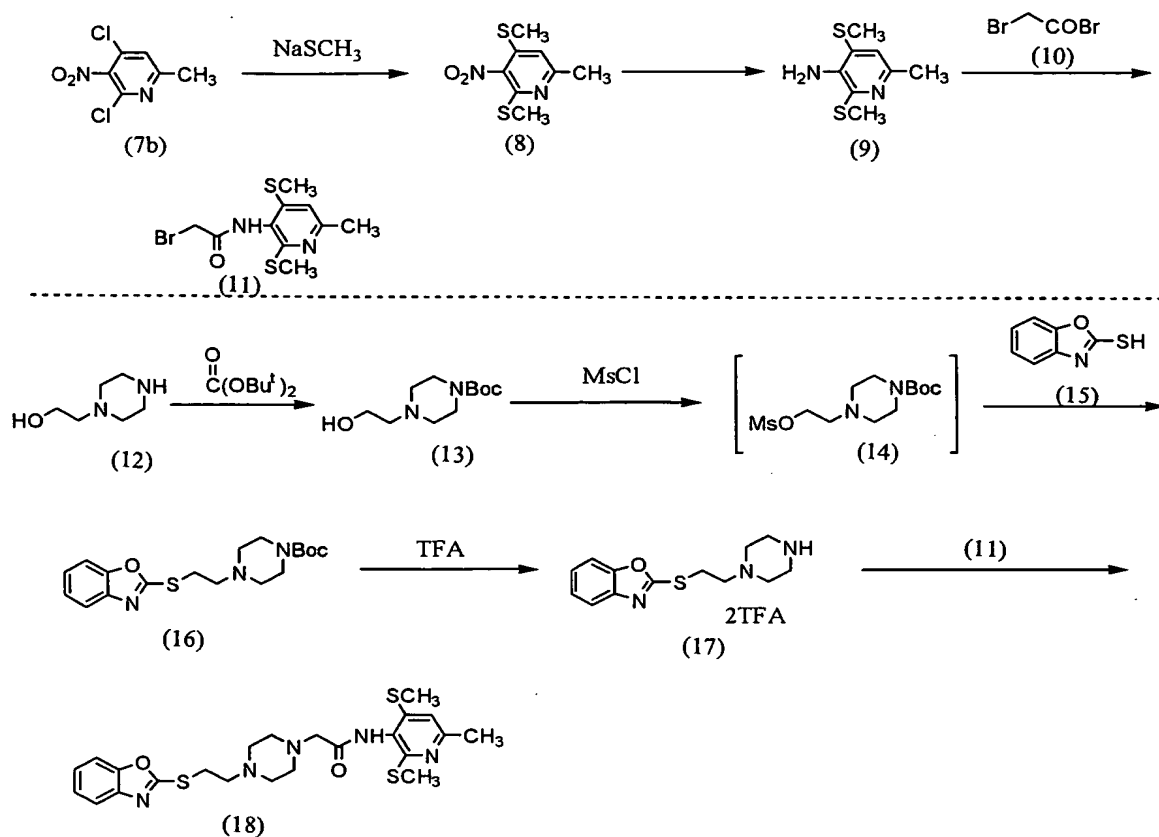
[式中、AはNH、O又はSを示し、 $W^a \sim W^d$ はCH又はそのいずれか1つがNを示し、 R^a は低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基又はハロ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基を示し、 R^b 、 R^c 、 R^d は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級

アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ニトロ基又はシアノ基を示し、m は1又は2、n は1～6の整数を示す。]

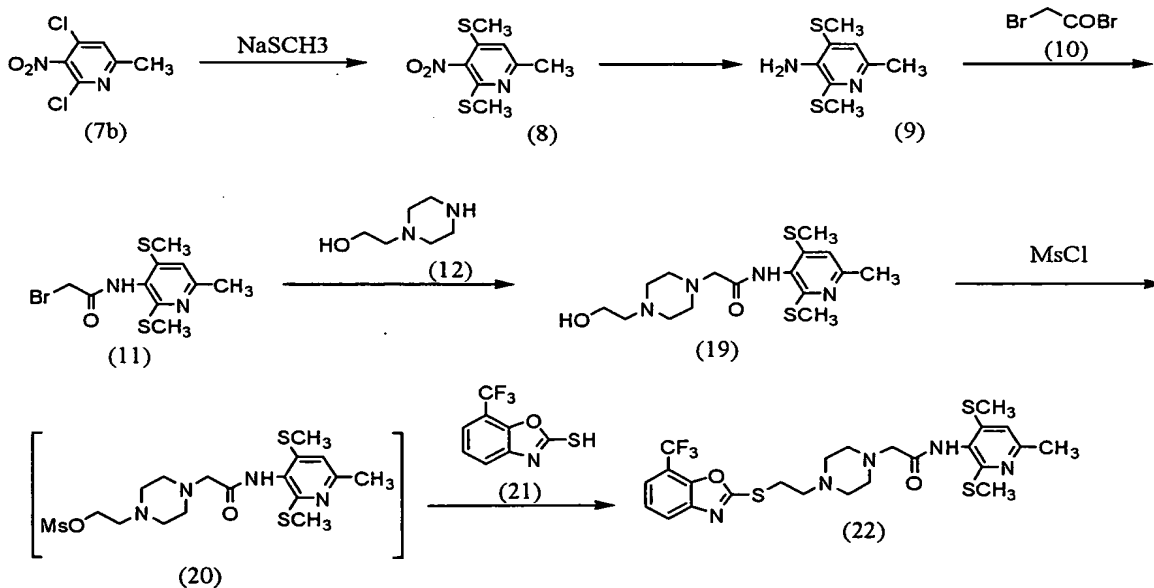
で表される環状ジアミン誘導体又はその塩が、副作用が少なく、水溶性に富み且つ経口吸収性に優れ、高脂血症及び動脈硬化症治療薬として有用であることを見出し、先に国際出願した（国際公開第98/54153号パンフレット参照）。

そして、斯かる出願においては、下記に示す製造法1（実施例24）及び製造法2（実施例88）により、環状ジアミン誘導体（5'）を製造する方法が記載されている。しかしながら、1）製造法1においては、ピペラジン環のアミノ基の保護基導入及びその脱離があるため工程が長い、2）製造法1及び保護基を用いない製造法2においては、環状ジアミン誘導体（5'）のピリジン環上の置換基（R⁹）がモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、環状アミノ基である化合物の合成が困難である、3）化合物（7b）の塩素原子は反応性が高く、メタノール中低級アルキルチオ基の導入反応の際、4位にメトキシ基が導入された化合物が副生し、その除去が難しい等の問題があった。

製造法 1



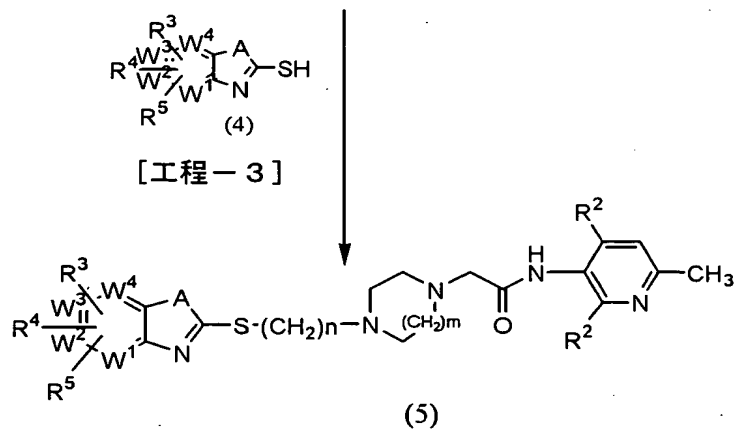
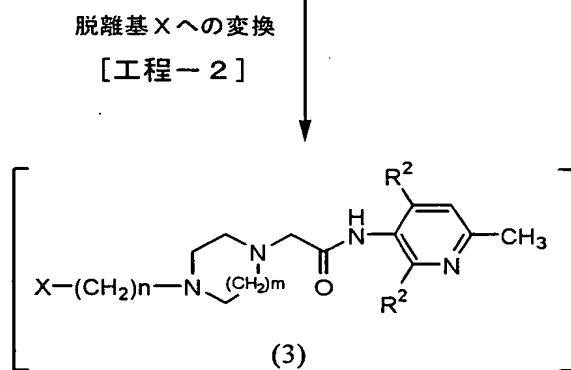
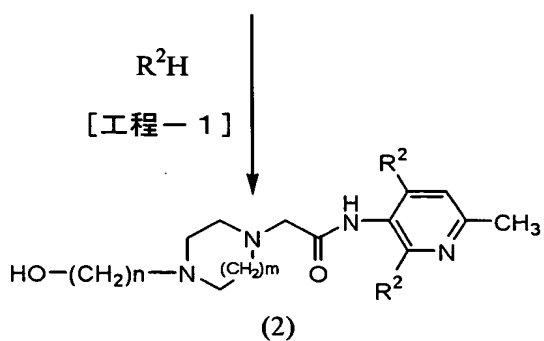
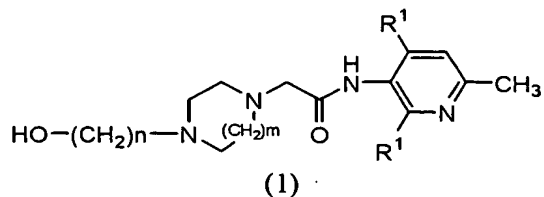
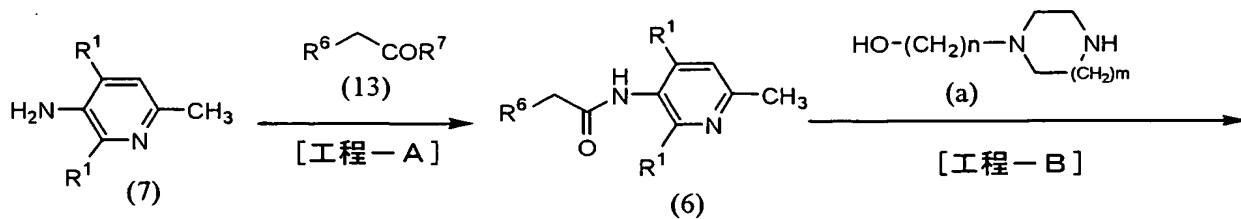
製造法 2



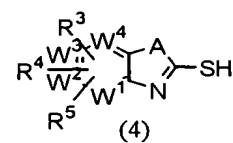
発明の開示

本発明は、A C A T阻害剤である環状ジアミン誘導体（５）又はその塩を工業的に有利に合成できる製造中間体及び当該中間体を用いた環状ジアミン誘導体（５）又はその塩の製造法を提供することを目的とする。

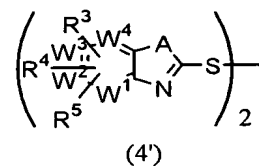
本発明者らは、斯かる実情に鑑み、鋭意研究を行った結果、以下の反応式で示されるように、３－アミノ－２，４－ジハロゲノ－６－メチルピリジン（７）を出発原料として得られる新規なヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物（１）を経由する方法によれば、ピリジン環上の側鎖としてモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、環状アミノ基を有する化合物をいずれも製造することができ、種々の環状ジアミン誘導体（５）又はその塩が高収率且つ高純度で製造できることを見出し、発明を完成した。



[工程-4]



又は



リン化合物

〔式中、AはNH、O又はSを示し、 $W^1 \sim W^4$ はCH又はそのいずれか1つがNを示し、 R^1 はハロゲン原子を示し、 R^2 は低級アルキルチオ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基又は低級アルコキシ低級アルコキシ基を示し、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ニトロ基又はシアノ基を示し、 R^6 及び R^7 は同一又は異なってもよいハロゲン原子を示し、Xは脱離基を示し、mは1又は2、nは1～6の整数を示す。〕

すなわち、本発明は、上記式(1)で示されるヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物を提供するものである。

また本発明は、上記ヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物(1)に、 R^2H を反応させて化合物(2)とし、得られた化合物(2)の水酸基を脱離基に交換して、化合物(3)とし、続いてチオール誘導体(4)と反応させるか、或いは化合物(2)をリン化合物の存在下、チオール誘導体(4)又は(4')を反応させることを特徴とする化合物(5)又はその塩の製造法を提供するものである。

また本発明は、上記式(6)で示されるアセトアミド化合物及び式(7)において R^1 が臭素原子である3-アミノ-2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン(7a)を提供するものである。

また本発明は、化合物(7a)の原料である2, 4-ジブロモ-6-メチル-3-ニトロピリジン(24)を提供するものである。

本発明のヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物(1)は、医薬として有用な種々の環状ジアミン誘導体(5)又はその塩を得るための有用な製造中間体であり、これを用いることにより、工業的に有利に安定した収率で製造することができる。

発明を実施するための最良の形態

本発明における化学式中、 R^1 、 R^6 及び R^7 で示されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、好ましくは、塩素原子及び臭素原子である。

また、 m は1又は2、 n は1～6の整数を示すが、 m は1、 n は2又は3が好ましい。

R^2 、 R^3 、 R^4 及び、 R^5 で示される低級アルキル、低級アルコキシの低級アルキル部分は直鎖、分岐した直鎖、環状のC1～C6が挙げられる。

R^2 で示される低級アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、 n -プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロプロピルメチルチオ基、 n -ブチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等が挙げられ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、 n -プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ(n -プロピル)アミノ基、ジ(イソプロピル)アミノ基、ジ(シクロプロピル)アミノ基等が挙げられ、環状アミノ基としては、例えばモルホリノ基、ピペリジノ基、ピロリジニル基等が挙げられ、低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 n -ブトキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロブチルオキシ基等が挙げられ、ハロ低級アルコキシ基としては、例えば、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基等が挙げられ、低級アルコキシ低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシエトキシ基、エトキシメトキシ基、エトキシエトキシ基等が挙げられる。

R^3 、 R^4 、 R^5 で示されるハロゲン原子としては例えば、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子等が挙げられ、低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 $tert$ -ブチル基、イソプロピル基等が挙げられ、低級アルコキシ基としては R^2 で示したものと同様のものが挙げられ、低級アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボ

ニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等が挙げられ、ハロ低級アルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が挙げられ、ハロ低級アルコキシ基としては、 R^2 で示したものと同様なものが挙げられ、低級アルコキシ低級アルキル基としては、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基等が挙げられ、低級アルコキシ低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、エトキシエトキシ基等が挙げられ、ヒドロキシ低級アルキル基としては、例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルエチル基、3-ヒドロキシ(*n*-プロピル)基等が挙げられ、ヒドロキシ低級アルコキシ基としては、例えば、2-ヒドロキシエトキシ基、3-ヒドロキシ(*n*-プロポキシ)基等が挙げられ、低級アルキルカルボニル基としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられ、低級アルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基等が挙げられ、低級アルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基等が挙げられ、低級アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

本発明によれば、化合物(1)より、2或いは3工程にて、環状ジアミン誘導体(5)又はその塩を製造することができる。以下、各製造工程ごとに説明する。

[工程-1]

ヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物(1)のハロゲン原子を所望の置換基に変換することで目的とする化合物(2)を得ることができる。

(A) チオエーテル化合物(R^2 : 低級アルキルチオ基)の合成

化合物(1)及び18-クラウン-6の溶液に、ナトリウム低級アルキルチオアルコキシドの粉末或はその有機溶媒又は水の溶液を加えることにより行うことができる。

ナトリウム低級アルキルチオアルコキシドは化合物(1)に対して、2.5~20倍当量を用いるのが好ましく、18-クラウン-6は化合物(1)に対して、

0.05～0.5倍当量を用いるのが好ましい。

溶媒はジイソプロピルアルコール、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、トルエン等が挙げられ、特にジメチルスルホキシドが好ましい。

反応は、好ましくは室温～150℃、より好ましくは50～110℃で、1時間～1日間行うのが好ましい。

(B) アミノ化合物の合成 (R^2 : モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、環状アミノ基)

化合物(1)の溶液に、アミン試薬、即ちモノ若しくはジ低級アルキルアミン又は環状アミンを加えることにより行うことができる。

モノ若しくはジ低級アルキルアミン又は環状アミンは化合物(1)に対して、5～20倍当量を用いるのが好ましい。

溶媒は、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等が挙げられるが、アミン試薬を溶媒として用いてもよい。

反応は、好ましくは室温～150℃、より好ましくは50～110℃で、5時間～2日間行うのが好ましい。また必要に応じては、封管を用いて反応を行ってもよい。

(C) エーテル化合物 (R^2 : 低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基) の合成

化合物(1)及び18-クラウン-6の溶液に、ナトリウム低級アルコキシド、ナトリウムハロ低級アルコキシド又はナトリウム低級アルコキシ低級アルコキシドの溶液を加えることにより行うことができる。

ナトリウム低級アルコキシド、ナトリウムハロ低級アルコキシド又はナトリウム低級アルコキシ低級アルコキシドは、化合物(1)に対して2.5～20倍当量を用いるのが好ましく、18-クラウン-6は化合物(1)に対して、0.05～0.5倍当量を用いるのが好ましい。

溶媒は、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等が挙げられる。特にジメチルスル

ホキシドが好ましい。

反応は、好ましくは室温～150℃、より好ましくは50～110℃で、1時間～2日間行うのが好ましい。

斯くして得られた化合物(2)から化合物(5)の製造は、例えば、化合物(2)の水酸基を脱離基に交換して、化合物(3)とし、続いてチオール誘導体(4)と反応させるルート(工程-2及び工程-3)、或いは化合物(2)をリン化合物の存在下、チオール誘導体(4)又は(4')を反応させるルート(工程-4)により行うことができる。

[工程-2]

化合物(2)にスルホン酸エステル化剤又はハロゲン化剤等の水酸基の脱離基への変換試薬を反応させることにより、化合物(3)を得ることができる。

ここで、Xで示される脱離基とは、水酸基から容易に変換でき、チオール誘導体(4)によって容易に置換可能なものであれば特に制限されるものではなく、例えばメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、クロロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシ基や塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子が挙げられ、特にメタンスルホニルオキシ基が好ましい。

スルホニルオキシ基への変換は、化合物(2)を溶媒に溶解し、塩基の存在下又は非存在下、スルホン酸エステル化剤を加えて、好ましくは0～60℃、より好ましくは0℃～室温で、0.5～10時間反応を行うのが好ましい。

好適なスルホン酸エステル化剤としては、例えばメタンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリドが挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属類等が挙げられる。

溶媒は、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミ

ド、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、ジメチルスルホキシド等を用いればよい。

ハロゲン原子への変換は、化合物（２）を溶媒に溶解し、塩基存在下又は非存在下、ハロゲン化剤を加え、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ で、 $0.5\sim 10$ 時間反応を行うのが好ましい。

ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リン、五塩化リン、二塩化トリフェニルホスフィン、二臭化トリフェニルホスフィン、二塩化トリフェニルホスファイト、二臭化トリフェニルホスファイト、三臭化リン、塩化チオニル、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素、トリフェニルホスフィンと四臭化炭素、塩化メタンスルホニルと４－ジメチルアミノピリジン等の塩素化剤又は臭素化剤が挙げられる。

溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ピリジン、 N,N －ジメチルホルムアミド等を用いればよい。

[工程－３]

化合物（３）を溶媒中、塩基及び触媒の存在下又は非存在下にチオール誘導体（４）と反応させることにより環状ジアミン誘導体（５）を得ることができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン、 N,N －ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属類等を用いればよく、触媒としては、 18 －クラウン－ 6 、 15 －クラウン－ 5 等のクラウンエーテル類、或いは、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムヨード、硫酸水素テトラブチルアンモニウム、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド等の４級アンモニウム塩が挙げられ、好ましくは 18 －クラウン－ 6 が挙げられる。

溶媒は、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル、 N,N －ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を用いればよく、反応は、一般には $0\sim 120^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20\sim 100^{\circ}\text{C}$ で、 $0.5\sim 10$ 時間、好ましくは $1\sim 3$ 時間行えばよい。

[工程－４]

本工程で用いられるリン化合物としては、光延反応に用いられるホスフィン試薬、当該ホスフィン試薬とアゾ系試薬又はマレイン酸ジメチル、N, N, N', N'-テトラメチルフマルアミド等のエチレンジカルボン酸試薬からなるリン試薬、ホスホニウムイリド試薬等が挙げられる。

本工程の好ましい態様としては、1) ホスフィン試薬とアゾ系試薬又はマレイン酸ジメチル、N, N, N', N'-テトラメチルフマルアミド等のエチレンジカルボン酸試薬の存在下に、チオール誘導体(4)を反応させる方法(A法)、2) ホスホニウムイリド試薬の存在下、チオール誘導体(4)を反応させる方法(B法)、3) ホスフィン試薬の存在下に、チオール誘導体(4')を反応させる方法(C法)が挙げられる。

<A法>

A法は、化合物(2)、チオール誘導体(4)及びホスフィン試薬を反応溶媒に溶解し、これにアゾ系試薬又はエチレンジカルボン酸試薬を加えて、アルゴン又は窒素雰囲気下、0℃～100℃、好ましくは、室温～80℃で、2時間～1日間反応させることにより行うことができる。

本反応で用いられるホスフィン試薬としては、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリイソプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリイソブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン等のトリアルキルホスフィン及びトリフェニルホスフィン、ジフェニルホスフィノポリスチレン等のトリアリールホスフィンが挙げられ、このうちトリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィンが好ましい。

アゾ系試薬としては、例えばジエチルアゾジカルボン酸(DEAD)、1, 1'-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド)(TMAD)、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(ADDP)、1, 1'-アゾビス(N, N-ジイソプロピルホルムアミド)(TIPA)、1, 6-ジメチル-1, 5, 7-ヘキサヒドロ-1, 4, 6, 7-テトラゾシン-2, 5-ジオン(DHTD)等が挙げられ、特にジエチルアゾジカルボン酸が好ましい。

反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ニトロメタン、アセトン、酢酸エチル、ベンゼン、クロロベン

ゼン、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン等を用いることができ、中でもジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリルが好ましく、特にジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランが好ましい。

< B法 >

B法は、化合物(2)、チオール誘導体(4)及びホスホニウムイリド試薬を反応溶媒に溶解し、アルゴン又は窒素雰囲気下、室温～120℃、好ましくは、80℃～100℃で、2時間～12時間反応させることにより行うことができる。

本反応で用いられるホスホニウムイリド試薬としては、アルカノイルメチレントリアルキルホスホラン、アルカノイルメチレントリアリールホスホラン、アルコキシカルボニルメチレントリアルキルホスホラン、アルコキシカルボニルメチレントリアリールホスホラン、シアノメチレントリアルキルホスホラン、シアノメチレントリアリールホスホラン等が挙げられる。ここで、トリアルキルとしては、トリメチル、トリエチル、トリプロピル、トリーソプロピル、トリブチル、トリーソブチル、トリシクロヘキシル等が挙げられ、トリアリールとしては、トリフェニル、ジフェニルポリスチレン等が挙げられる。

また、本反応は、化合物(2)とチオール誘導体(4)に塩基存在下、ホスホニウムハライド試薬を作用させて、反応系中でホスホニウムイリド試薬を生成させる方法を用いてもよい。

この場合に用いられるホスホニウムハライド試薬としては、例えば(シアノメチル)トリアルキルホスホニウムハライド、(シアノメチル)トリアリールホスホニウムハライド、(アルキルカルボニルメチル)トリアルキルホスホニウムハライド、(アルキルカルボニルメチル)トリアリールホスホニウムハライド、(アルコキシカルボニルメチル)トリアルキルホスホニウムハライド、(アルコキシカルボニルメチル)トリアリールホスホニウムハライド等が挙げられる。

尚、上記ホスホニウムハライド試薬のうち、(シアノメチル)トリアルキルホスホニウムハライド、(シアノメチル)トリアリールホスホニウムハライドは、対応するハロゲン化アセトニトリルと対応するトリアルキルホスフィン又はトリアリールホスフィンを反応させることにより調製でき(テトラヘドロン、57巻、5451-5454頁、2001年)、その他については、対応するアルカノイ

ルハロメチル、アルコキシカルボニルハロメチルを対応するトリアルキルホスフィン又はトリアリールホスフィンとを同様に反応させることにより調製できる。

ここで用いられるトリアルキルホスフィン及びトリアリールホスフィンとしては、A法で示したものと同様のものが挙げられ、中でもトリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィンが好ましく、特にトリメチルホスフィンが好ましい。

上記アルカノイルとしては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル等が挙げられ、これらのうち、アセチル、プロピオニルが好ましく、アルコキシカルボニルのアルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられ、これらのうち、メトキシ、エトキシ、ブトキシが好ましい。

またハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素が好ましい。

塩基としては、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン (DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカー-7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4, 3, 0] ノナー-5-エン (DBN) 等の有機塩基や、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド等の無機塩基が挙げられ、中でもN, N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジドが好ましく、特にN, N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムが好ましい。

反応溶媒としては、ジオキサン、テトロヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、プロピオニトリル等が好ましく、特にプロピオニトリルが好ましい。

< C法 >

C法は、化合物 (2)、チオール誘導体 (4') 及びホスフィン試薬をA法と同様の反応溶媒に溶解し、アルゴン又は窒素雰囲気下、室温～100℃、好ましくは、60℃～100℃で、2時間～2日間反応させることにより行うことができる。

本反応において用いられるホスフィン試薬は、A法で示したものと同様のトリアルキルホスフィン及びトリアリールホスフィン、具体的にはトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリスプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリスブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフェニルホスフィン、ジフェニルホスフィノポリスチレン等が挙げられ、このうちトリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィンが好ましく、特にトリメチルホスフィン、トリフェニルホスフィンが好ましい。

尚、チオール誘導体(4)及び(4')は、前記した国際公開第98/54153号パンフレットに記載の方法又はこれに準じた方法により製造することができる。

化合物(1)は、たとえば以下の工程-A及び工程-Bにより製造することができる。

[工程-A]

3-アミノ-2, 4-ジハロゲノ-6-メチルピリジン(7)を溶液中、塩基存在下、酸ハライド(7)を用いてアシル化することにより、アセトアミド化合物(6)を得る。

塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属類、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属類等の無機塩基が挙げられる。

溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン等を用いるのが好ましく、反応は、好ましくは0~80℃、より好ましくは0℃~室温で、0.5~1日間行うのが好ましい。

[工程-B]

アセトアミド化合物(6)の溶液に、塩基存在下又は非存在下、1-(ヒドロキシアルキル)ピペラジン類(a)を加えてアミノ基をアルキル化することによ

り、ヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物(1)を得ることができる。

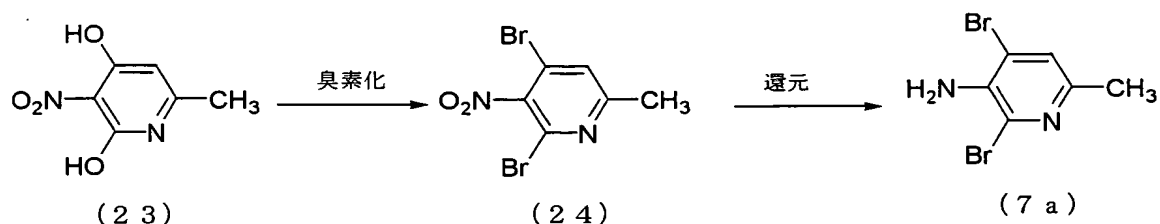
塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属類等の無機塩基、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基等を用いることができる。

溶媒は、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等を用いることができ、また必要に応じてこれらの含水系溶媒を用いてもよい。特にアセトニトリルが好ましい。

反応は、0~80℃、好ましくは0℃~室温で、0.5時間~1日間行うのが好ましい。

尚、化合物(7)においてR¹が臭素原子である3-アミノ-2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン(7a)及びアセトアミド化合物(6)は、いずれも文献未記載の新規化合物である。

3-アミノ-2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン(7a)は、例えば2, 4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-ニトロピリジン(23)より、以下の反応により製造することができる。ここで、得られる2, 4-ジブロモ-6-メチル-3-ニトロピリジン(24)もまた、新規化合物である。



ここで、化合物(23)の臭素化反応は、ジヒドロキシ体(23)を溶媒中又は無溶媒下、塩基存在下又は非存在下、臭素化剤と反応を行えばよい。臭素化剤としては、三臭化リン、オキシ臭化リン、五臭化リン、オキシ臭化リン-五臭化

リン等が挙げられ、オキシ臭化リンが好ましい。塩基としては、N, N-ジエチルアニリン等が挙げられる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアルデヒド、ベンゼン、クロロベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応は、好ましくは50～150℃、より好ましくは100～130℃で、1～10時間行うのが好ましい。

化合物(24)のニトロ基の還元反応は、水素ガス等の水素源存在下、金属触媒を用いる方法(A法)、亜鉛等の金属を用いる方法(B法)、ハイドロサルファイトナトリウム($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)等の還元剤を用いる方法(C法)等が挙げられる。

A法は、水素ガス、シクロヘキサジエン、ギ酸等の水素源と白金、パラジウム、ラネーニッケル等の金属還元触媒存在下、適当な溶媒中で還元できる。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒を始めとし、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン及びそれらの混合溶媒、さらにそれらの含水溶媒等が挙げられる。反応は、好ましくは0～100℃、より好ましくは室温～80℃で、0.5時間～1日間行うのが好ましい。

B法は、溶媒中、亜鉛、鉄、スズ、塩化スズ(II)等金属存在下、還元反応を行えばよい。溶媒としては、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール溶媒、酢酸及びそれらの含水溶媒等が挙げられる。また、必要に応じて、塩酸、硫酸等の酸を加えてもよい。反応は、好ましくは0～100℃で、0.5時間～1日間行うのが好ましい。

C法は、溶媒中、ハイドロサルファイトナトリウム、硫化水素ナトリウム、硫化ナトリウム、硫化水素等の含硫還元剤を加え、還元できる。還元剤としては、ハイドロサルファイトナトリウムが特に好ましい。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒及びテトラヒドロフラン、ジオキサン等の含水溶媒が好ましい。また、本還元反応にはアンモニア、エチレンジアミン、プロパレンジアミンなどのアミン添加剤を加えても良い。反応は、好ましくは室温～100℃、より好ましくは室温～80℃で、0.5～1日間行うのが好ましい。

実施例

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1 2, 4-ジブロモ-6-メチル-3-ニトロピリジンの合成

窒素雰囲気下、オキシ臭化リン 58.0 g (202 mmol) を65℃で加熱融解し攪拌する中に2, 4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-ニトロピリジン6.00 g (35.3 mmol) を加え、120℃に昇温し1時間攪拌した。放冷後、水 100 mLを加え過剰のオキシ臭化リンを失活させ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、2, 4-ジブロモ-6-メチル-3-ニトロピリジンを淡黄色結晶として 10.29 g (収率 98.6 %)を得た。これをジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶し、無色結晶を得た。

融点 : 118-120℃

IR (KBr) cm^{-1} : 1560, 1541, 1439, 1356, 1331.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.61 (3H, s), 7.46 (1H, s).

元素分析 : $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値 : C, 24.35 ; H, 1.36 ; N, 9.47 ; Br, 54.00

実測値 : C, 24.29 ; H, 1.41 ; N, 9.44 ; Br, 54.18

実施例 2 3-アミノ-2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジンの合成

2, 4-ジブロモ-6-メチル-3-ニトロピリジン 1.0 g (3.38 mmol) をメタノール 4 mL及びテトラヒドロフラン 6 mLに溶解し、65℃で攪拌する中にハイドロサルファイトナトリウム 3.0 g (17.23 mmol) の水 (7 mL) 溶液を5分間かけて加え、同温にて30分間攪拌した。さらハイドロサルファイトナトリウム 3.0 g (17.23 mmol) の水 (7 mL) 溶液を5分間かけて加え、同温にて30分間攪拌した。放冷後、反応液を水で希釈しクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。3-アミノ-2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジンを無色固体として 0.89 g (収率 99%)を得た。これをヘキサンより結晶化し、無色結晶を得た。

融点 : 93-94℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3413, 3308, 1609, 1567, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 4.40 (2H, br. s), 7.18 (1H, s).

元素分析 : $\text{C}_6\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2$ として

計算値 : C, 27.10 ; H, 2.27 ; N, 10.53 ; Br, 60.09

実測値 : C, 26.87 ; H, 2.27 ; N, 10.51 ; Br, 59.90

実施例3 N-[2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-ブロモアセトアミドの合成

3-アミノ-2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン 1.16 g (4.38 mmol) を塩化メチレン 10 mL に溶解し、N, N-ジメチルアニリン 0.77 g (6.35 mmol) を加え、氷冷下、攪拌する中にブロモアセチルブロミド 1.03 g (5.12 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を 5 分間かけて滴下した。滴下後、室温に戻し 12 時間攪拌した。反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン-アセトンより結晶化し、N-[2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-ブロモアセトアミドを無色結晶として 1.44 g (収率 85.3 %)を得た。

融点 : 197-199°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3437, 3195, 1672, 1574, 1546.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 4.09 (2H, s), 7.43 (1H, s), 7.91 (1H, br. s).

元素分析 : $\text{C}_8\text{H}_7\text{Br}_3\text{N}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 24.84 ; H, 1.82 ; N, 7.24 ; Br, 61.96

実測値 : C, 24.86 ; H, 1.83 ; N, 7.34 ; Br, 62.01

実施例4 N-[2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] アセトアミドの合成

N-[2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-ブロモアセトアミド 1.4 g (37.3 mmol) をアセトニトリル 60 mL に溶解し、1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン 0.58 g (4.48 mmol) を氷冷攪拌下に加え、続いて炭酸カリウム 37.5 g (0.271 mol) を加えた。室温まで昇温し、24 時間攪拌した。反応後、減圧下溶媒を留去し、残渣にクロロホルムと水を加え有機層を分取した。水層をさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合せ飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー (アンモニア飽和メタノール/クロロホルム = 1/20) で精製し、N-[2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]アセトアミドをアモルファスとして 1.613 g (収率 99 %) を得た。

IR (film) cm^{-1} : 3290, 1695, 1607, 1572, 1481.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.60-2.70 (4H, m), 2.72-2.85 (4H, m), 3.22 (2H, s), 3.64 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 7.42 (1H, s), 8.96 (1H, br. s).

EIMS m/z (relative intensity): 100 (100), 434 (Br, Br), 436 (Br, ^{81}Br), 438 (^{81}Br , ^{81}Br).

HRMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{Br}$)

計算値: 433.9952, 435.9932, 437.9912.

実測値: 433.9948, 435.9949, 437.9929.

実施例 5 N-[2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-ブromoアセトアミドの合成

3-アミノ-2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジンの代わりに3-アミノ-2, 6-ジクロロ-6-メチルピリジンを用い、実施例 3 と同様にして、N-[2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-ブromoアセトアミドを得た。

融点 184-185°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3227, 3018, 1672, 1581, 1557, 1519, 1452.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.53 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.64 (1H, s), 10.4 (1H, br s).

元素分析: $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}$ として

計算値: C; 32.25, H; 2.37, N; 9.40

実測値: C; 32.30, H; 2.38, N; 9.36

実施例 6 N-[2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]アセトアミドの合成

N-[2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-ブromoアセ

トアミドの代わりにN- [2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-プロモアセトアミドを用い、実施例4と同様にしてN- [2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] アセトアミドを得た。

融点：110-111°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3304, 3248, 2939, 2824, 1691, 1674, 1581, 1541.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53 (3H, s), 2.60 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 2.59-2.83 (8H, m), 3.23 (2H, s), 3.64 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 8.93 (1H, br s).

元素分析： $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C; 48.17, H; 5.83, N; 16.05, Cl; 20.31.

実測値：C; 48.02, H; 5.89, N; 16.08, Cl; 20.28

実施例7 2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-ビス (メチルチオ) -6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドの合成

N- [2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] アセトアミド 7.0 g (20 mmol) 及び 18-クラウン-6 530 mg (2 mmol) のジメチルスルホキシド (14 ml) 溶液に ナトリウムチオメトキシド 7.0 g (100 mmol) のジメチルスルホキシド (100 ml) 溶液を加え、100°Cで1時間攪拌した。反応液を放冷後、クロロホルム及び水を加え、有機層を分離し、水層を更にクロロホルムで抽出した。有機層を合せ水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。洗浄に用いた水層をクロロホルムで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アンモニア飽和メタノール=20/1) で精製し2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-ビス (メチルチオ) -6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミド 6.68 g (収率 90.1 %) を無色結晶として得た。エタノール-ジエチルエーテルより再結晶し、無色針状晶として得た。

融点：119-120°C

IR (neat) : 3335, 2924, 2827, 1688, 1478.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.58 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 2.59 – 2.88 (8H, m), 3.21 (2H, s), 3.64 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 6.70 (1H, s), 8.54 (1H, br s).

EIMS m/z (relative intensity) : 370 (M^+), 143 (100).

元素分析 : $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ として

計算値 : C; 51.86, H; 7.07, N; 15.12, S; 17.31

実測値 : C; 51.84, H; 7.00, N; 14.92, S; 17.34

実施例 8 2 – [4 – (2 – ヒドロキシエチル) ピペラジン – 1 – イル] – N – [2, 4 – ビス (メチルチオ) – 6 – メチルピリジン – 3 – イル] アセトアミドの合成

実施例 7 の N – [2, 4 – ジクロロ – 6 – メチルピリジン – 3 – イル] – 2 – [4 – (2 – ヒドロキシエチル) ピペラジン – 1 – イル] アセトアミドの代わりに N – [2, 4 – ジブromo – 6 – メチルピリジン – 3 – イル] – 2 – [4 – (2 – ヒドロキシエチル) ピペラジン – 1 – イル] アセトアミド 10.0 g (23 mmol) を用いて 70°C で 3 時間攪拌後、実施例 7 と同様に後処理し、2 – [4 – (2 – ヒドロキシエチル) ピペラジン – 1 – イル] – N – [2, 4 – ビス (メチルチオ) – 6 – メチルピリジン – 3 – イル] アセトアミド 7.79 g (収率 91.8 %) を無色結晶として得た。

実施例 9 2 – [4 – (2 – ヒドロキシエチル) ピペラジン – 1 – イル] – N – [2, 4 – ビス (メチルチオ) – 6 – メチルピリジン – 3 – イル] アセトアミドの合成

N – [2, 4 – ジクロロ – 6 – メチルピリジン – 3 – イル] – 2 – [4 – (2 – ヒドロキシエチル) ピペラジン – 1 – イル] アセトアミド 10.0 g (29 mmol) 及び 18 – クラウン – 6 1.52 g (5.8 mmol) のジメチルスルホキシド (200 ml) 溶液にナトリウムチオメトキシド水溶液 (15 % w/v) 269 mL, (576 mmol) を加え、100°C で 5 時間攪拌後、更に 110°C で 1 時間攪拌した。反応液を放冷後、クロロホルム 及び水を加え、有機層を分離し、水層を更にクロロホルムで抽出した。有機層を合せ水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶

媒を留去した。洗浄に用いた水層をクロロホルムで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／アンモニア飽和メタノール = 20/1）で精製し 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジーン-3-イル]アセトアミド 6.63 g (収率 62.1 %) を無色結晶として得た。

実施例 10 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジーン-3-イル]アセトアミドの合成

実施例 9 の N-[2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジーン-3-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イル]アセトアミドの代わりに N-[2, 4-ジブromo-6-メチルピリジーン-3-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イル]アセトアミドを用い、100°C で 2 時間攪拌後、実施例 9 と同様に後処理し、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジーン-3-イル]アセトアミド 6.60 g (収率 77.7 %) を無色結晶として得た。

実施例 11 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(モリホルノ)-6-メチルピリジーン-3-イル]アセトアミドの合成

N-(2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジーン-3-イル)-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イル]アセトアミド (1.0 g, 2.88 mmol) にモルホリン (9.0 ml) を加え、100°C で 24 時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／アンモニア飽和メタノール = 50/1）で精製し 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(モリホルノ)-6-メチルピリジーン-3-イル]アセトアミド 826 mg (収率 63.9 %) を黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.41 (3H, s), 2.50-2.80 (10H, m), 3.00 (4H, t, J=4.5Hz), 3.12 (4H, t, J=4.5Hz), 3.18 (2H, s), 3.55-3.80 (10H, m), 6.50 (1H, s), 8.52 (1H, brs)

実施例 12 2-[4-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジーン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミド 104.94 g (0.286 mol) を テトラヒドロフラン 1.4 L に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 48.5 g (0.479 mol)、4-ジメチルアミノピリジン 1.76 g (14.4 mmol) 及び塩化メタンスルホン 42 g (0.366 mol) を順に加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して淡黄色泡状物質 144.92 g を得た。これを N,N-ジメチルホルムアミド 1 L に溶解し、室温にて 2-メルカプトベンズイミダゾール 48.58 g (0.323 mol)、炭酸カリウム 48.58 g (0.351 mol) 及び 3.56 g の 18-クラウン-6 (13.5 mmol) を加え、80 °C にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にクロロホルム及び水を加え分配し、更に水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合せ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/アセトン=1/1~1/3) で精製し、2-[4-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジーン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミド

55.85 g (収率 39.2 %) を得た。

実施例 13 2-[4-[2-(7-トリフルオロメチルベンズオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジーン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成

2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに 2-メルカプト-7-トリフルオロメチルベンズオキサゾールを用いて実施例 12 と同様に反応及び処理を行い、無色針状晶として標記化合物を得た。

融点：155-156°C (分解)

実施例 14 2-[4-[2-(ベンズオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジーン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-

3-イル]アセトアミドの合成

2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプトベンズオキサゾールを用いて実施例12と同様に反応及び処理を行い、無色針状晶として標記化合物を得た。

融点：140-142°C

実施例15 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成

2,2,2-トリフルオロエタノール 12 mL に氷冷下で水素化ナトリウム 1.26 g を加え、同温にて 10 分間攪拌し、N-[2,4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル]-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド 2.00 g (5.76 mmol) のジメチルスルホキシド (80 mL) 溶液を加え、100°C で 24 時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチル及び水を加え、有機層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アンモニア飽和メタノール=200/3) で精製し、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミド 2.35 g (収率 86.0 %) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.42 (3H, s), 2.48-2.82 (10H, m), 3.17 (2H, s), 3.63 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.41 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.75 (2H, q, $J = 8.5$ Hz), 6.47 (1H, s), 8.38 (1H, br s).

実施例16 2-[4-[2-(5,6-ジフルオロベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの代わり

に 2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドを用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに 5, 6-ジフルオロ-2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて実施例 12 と同様に反応及び処理を行い、無色泡状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.42 (3H, s), 2.50-3.05 (10H, m), 3.25 (2H, t, 5.3 Hz), 3.31 (2H, s), 4.42 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.75 (2H, q, $J = 8.5$ Hz), 6.46 (1H, s), 7.12 (1H, br s), 7.41 (1H, br s), 8.26 (1H, s), 13.2 (1H, br s).

実施例 17 2- [4- [2- (5-フルオロベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドの合成

2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-ビス (メチルチオ) -6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドの代わりに 2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドを用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに 5-フルオロ-2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて実施例 12 と同様に反応及び処理を行い、淡褐色泡状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.41 (3H, s), 2.66-2.91 (8H, m), 2.97 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.25 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.29 (2H, s), 4.41 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.75 (2H, q, $J = 8.5$ Hz), 6.45 (1H, s), 6.93 (1H, td, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 7.10-7.56 (2H, m), 8.28 (1H, s), 13.14 (1H, br s).

実施例 18 2- [4- [2- (ベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドの合成

2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-ビス (メチルチオ) -6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドの代わりに 2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-

ービス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドを用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例 12 と同様に反応及び処理を行い、無色結晶性粉末として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.42 (3H, s), 2.54-2.76 (8 H, m), 2.84 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.15 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.41 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.75 (2H, q, $J = 8.5$ Hz), 6.46 (1H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.38 (1H, s).

実施例 19 2- [4- [2- (ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドの合成

2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-ビス (メチルチオ) - 6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドの代わりに2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドを用いて実施例 12 と同様に反応及び処理を行い、無色結晶性粉末として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.43 (3H, s), 2.65-2.97 (8 H, m), 3.01 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.23 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.31 (2H, s), 4.42 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.75 (2H, q, $J = 8.5$ Hz), 6.48 (1H, s), 7.6-7.24 (2H, m), 7.41-7.65 (2H, m), 8.26 (1H, s).

実施例 20 2- [4- [2- (5-クロロ-7-イソプロピル-4-メチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドの合成

2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-ビス (メチルチオ) - 6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドの代わりに2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -N- [2, 4-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 6-メチルピリジン-3-イル]

アセトアミドを用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに5-クロロ-7-イソプロピル-2-メルカプト-4-メチルベンゾオキサゾールを用いて実施例12と同様に反応及び処理を行い、無色結晶性粉末として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.32 (6H, d, 6.9 Hz), 2.42 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.56-2.78 (8H, m), 2.85 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.15 (2H, s), 3.22 (1H, sep, $J = 6.9$ Hz), 3.48 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.41 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.74 (2H, q, $J = 8.5$ Hz), 6.46 (1H, s), 7.07 (1H, s), 8.37 (1H, s).

実施例21 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ジメトキシ-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成
ナトリウムチオメトキシドの代わりにナトリウムメトキシドを用い、実施例7と同様に反応及び処理を行い、無色結晶性粉末として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.42 (3H, s), 2.48-2.83 (10H, m), 3.17 (2H, s), 3.64 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.43 (1H, s), 8.26 (1H, br s).

実施例22 2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ジメトキシ-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ジメトキシ-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドを用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例12と同様に反応及び処理を行い、無色結晶性粉末として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.42 (3H, s), 2.54-2.76 (8H, m), 2.84 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.16 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.42 (1H, s), 7.20-7.31 (2H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 8.25 (1H, br s).

実施例 23 2-[4-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(1-メチルエトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成

ナトリウムチオメトキシドの代わりにナトリウムイソプロポキシドを用い、実施例 7 と同様に反応及び処理を行い、無色結晶性粉末として 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(1-メチルエトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドを得た。

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(1-メチルエトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドを用いて実施例 12 と同様に反応及び処理を行い、無色泡状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.32 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.38 (3H, s), 2.58-3.22 (10H, m), 3.23 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.29 (2H, s), 4.58 (1H, sept, $J = 6.1$ Hz), 5.34 (1H, sept, $J = 6.3$ Hz), 6.35 (1H, s), 7.18-7.22 (2H, m), 7.30-7.75 (2H, m), 7.99 (1H, br s).

実施例 24 2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(1-メチルエトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(1-メチルエトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドを用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに 2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例 12 と同様に反応及び処理を行い、淡黄色粘稠油状物として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.32 (6H, $J = 6.1$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.49-2.78 (8H, m), 2.84 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.13 (2H, s), 3.49

(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.58 (1H, sept, $J = 6.1$ Hz), 5.33 (1H, sept, $J = 6.1$ Hz), 6.34 (1H, s), 7.17-7.31 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.11 (1H, br s).

実施例 25 2-[4-[2-(オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(1-メチルエトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(1-メチルエトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドを用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプトオキサゾロ[4, 5-b]ピリジンを用いて実施例 12と同様に反応及び処理を行い、黄色油状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.32 (6H, $J = 6.1$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.49-2.82 (8H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.14 (2H, s), 3.56 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.58 (1H, sept, $J = 6.1$ Hz), 5.32 (1H, sept, $J = 6.2$ Hz), 6.34 (1H, s), 7.8 (2H, dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz), 8.11 (1H, br s), 8.46 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz).

実施例 26 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(ピロリジン-1-イル)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ジブロモ-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミド (1.00 g, 2.29 mmol) をピロリジン (10 mL) に溶解し、4日間加熱還流に付した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=2:1) で分離し、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(ピロリジン-1-イル)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの粗成物 (1.22 g) を褐色泡状物質として得た。これをピリジン (20 mL) に溶解し、氷浴中にて無水酢酸 (10 mL) を加え、室温にて14時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮して得られた残渣をトルエン (70 mL) にて3回共沸した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1→クロロホルム：アンモニア飽和メタノール=50：1→クロロホルム：アンモニア飽和メタノール=20：1) を用いて精製し、褐色油状物質 (1.05 g) を得た。これをアンモニア飽和メタノール (30 mL) に溶解し、室温にて14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：アンモニア飽和メタノール=100：1→クロロホルム：アンモニア飽和メタノール=20：1) を用いて精製し、2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジーン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(ピロリジン-1-イル)-6-メチル-3-ピリジル] アセトアミド (911 mg, 収率 95 %) を淡褐色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-2.05 (8H, m), 2.31 (3H, s), 2.50-2.75 (10H, m), 3.18 (2H, s), 3.25-3.55 (8H, m), 3.63 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.04 (1H, s), 8.36 (1H, br. s).

実施例 27 2-[4-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジーン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(ピロリジン-1-イル)-6-メチル-3-ピリジル] アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジーン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル] アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジーン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(ピロリジン-1-イル)-6-メチル-3-ピリジル] アセトアミドを用いて実施例 12 と同様に反応及び処理を行い、淡黄色泡状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 120°C) δ : 1.72-1.87 (8H, m), 2.19 (3H, s), 2.33-2.65 (8H, m), 2.74 (2H, m), 3.05 (2H, br. s), 3.26-3.45 (10H, m), 5.99 (1H, s), 7.07-7.12 (2H, m), 7.37-7.45 (2H, m), 8.41 (1H, br.), 12.17 (1H, br.).

実施例 28 2-[4-[2-(ベンズオキサゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジーン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(ピロリジン-1-イル)-6-メチル-3-ピリジル] アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジーン-1-イル]-N-[2, 4

ービス（メチルチオ）－6－メチルピリジン－3－イル] アセトアミドの代わりに2－[4－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジン－1－イル]－N－[2，4－ビス（ピロリジン－1－イル）－6－メチル－3－ピリジル] アセトアミドを用い、2－メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2－メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例12と同様に反応及び処理を行い、淡黄色固体物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ : 1.71-1.88 (8H, m), 2.19 (3H, s), 2.43-2.64 (8H, m), 2.78 (2H, m), 3.03 (2H, br. s), 3.26-3.42 (8H, m), 3.47 (2H, m), 5.99 (1H, s), 7.26-7.34 (2H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 8.40 (1H, br.).

実施例29 2－[4－[2－（オキサゾロ[4，5－b]ピリジン－2－イルチオ）エチル]ピペラジン－1－イル]－N－[2，4－ビス（ピロリジン－1－イル）－6－メチル－3－ピリジル] アセトアミドの合成：

2－[4－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジン－1－イル]－N－[2，4－ビス（メチルチオ）－6－メチルピリジン－3－イル] アセトアミドの代わりに2－[4－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジン－1－イル]－N－[2，4－ビス（ピロリジン－1－イル）－6－メチル－3－ピリジル] アセトアミドを用い、2－メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2－メルカプトオキサゾロ[4，5－b]ピリジンを用いて実施例12と同様に反応及び処理を行い、淡黄色油状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ : 1.72-1.87 (8H, m), 2.19 (3H, s), 2.43-2.64 (8H, m), 2.81 (2H, m), 3.03 (2H, br. s), 3.26-3.44 (8H, m), 3.53 (2H, m), 5.99 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.96 (1H, m), 8.36-8.44 (2H, m).

実施例30 2－[4－[2－（7－トリフルオロメチルベンゾオキサゾール－2－イルチオ）エチル]ピペラジン－1－イル]－N－[2，4－ビス（ピロリジン－1－イル）－6－メチル－3－ピリジル] アセトアミドの合成

2－[4－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジン－1－イル]－N－[2，4－ビス（メチルチオ）－6－メチルピリジン－3－イル] アセトアミドの代わりに2－[4－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジン－1－イル]－N－[2，4－ビス（ピロリジン－1－イル）－6－メチル－3－ピリジル] アセトアミドを

用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプト-7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾールを用いて実施例12と同様に反応及び処理を行い、淡黄色油状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 120°C) δ : 1.72-1.90 (8H, m), 2.19 (3H, s), 2.43-2.61 (8H, m), 2.80 (2H, m), 3.02 (2H, br. s), 3.26-3.45 (8H, m), 3.51 (2H, m), 6.00 (1H, s), 7.51 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.41 (1H, m).

実施例31 2-[4-[2-(5-クロロ-7-イソプロピル-4-メチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(ピロリジン-1-イル)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(ピロリジン-1-イル)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプト-5-クロロ-7-イソプロピル-4-メチルベンゾオキサゾールを用いて実施例12と同様に反応及び処理を行い、淡黄色油状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 120°C) δ : 1.33 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.72-1.90 (8H, m), 2.21 (3H, s), 2.44-2.64 (8H, m), 2.80 (2H, m), 3.05 (2H, br. s), 3.23 (1H, sept, $J = 6.8$ Hz), 3.27-3.46 (8H, m), 3.48 (2H, m), 6.02 (1H, s), 7.16 (1H, s), 8.46 (1H, m).

実施例32 2-[4-[2-(ベンゾチアゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(ピロリジン-1-イル)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(ピロリジン-1-イル)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを

用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施例12と同様に反応及び処理を行い、淡黄色固体物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 120°C) δ : 1.71-1.88 (8H, m), 2.19 (3H, s), 2.44-2.63 (8H, m), 2.78 (2H, m), 3.04 (2H, br. s), 3.26-3.44 (8H, m), 3.50 (2H, m), 5.99 (1H, s), 7.34 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.41 (1H, br.).

実施例33 2-[4-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(モルホリノ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(モルホリノ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを用いて実施例12と同様に反応及び処理を行い、無色結晶性粉末として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (3H, s), 2.74-2.94 (8H, m), 2.95-3.06 (6H, m), 3.07-3.21 (4H, m), 3.23-3.40 (4H, m), 3.68-3.88 (8H, m), 6.52 (1H, s), 7.14-7.26 (2H, m), 7.44-7.63 (2H, m), 8.41 (1H, s).

実施例34 2-[4-[2-(ベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(モルホリノ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(モルホリノ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプトベンゾオキサゾールを用いて実施例12と同様に反応及び処理を行い、無色泡状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 2.58-2.78 (8H, m), 2.86 (2H, t, $J = 6.9$

Hz), 2.94-3.04 (4H, m), 3.06-3.15 (4H, m), 3.16 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.68-3.82 (8H, m), 6.50 (1H, s), 7.20-7.32 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.54 (1H, s).

実施例 35 2-[4-[2-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(モルホリノ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(モルホリノ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプトオキサゾロ[4,5-b]ピリジンを用いて実施例 12と同様に反応及び処理を行い、無色泡状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.41 (3H, s), 2.62-2.78 (8H, m), 2.89 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.01 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.12 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.17 (2H, s), 3.56 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.70-3.80 (8H, m), 6.50 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz), 8.53 (1H, s).

実施例 36 2-[4-[2-(7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(モルホリノ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(モルホリノ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプト-7-トリフルオロメチルベンゾオキサゾールを用いて実施例 12と同様に反応及び処理を行い、無色泡状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.41 (3H, s), 2.58-2.77 (8H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.8$

Hz), 2.94-3.05 (4H, m), 3.06-3.19 (6H, m), 3.52 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.72-3.82 (8H, m), 6.50 (1H, s), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.53 (1H, s).

実施例 37 2-[4-[2-(5-クロロ-7-イソプロピル-4-メチルベンゾオキサゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(モルホリノ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(モルホリノ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプト-5-クロロ-7-イソプロピル-4-メチルベンゾオキサゾールを用いて実施例 12 と同様に反応及び処理を行い、無色泡状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.57-2.79 (8H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.00 (4H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.12 (4H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.16 (2H, s), 3.23 (1H, sept, $J = 6.8$ Hz), 3.49 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.66-3.84 (8H, m), 6.50 (1H, s), 7.08 (1H, s), 8.53 (1H, s).

実施例 38 2-[4-[2-(ベンゾチアゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(モルホリノ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(モルホリノ)-6-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを用い、2-メルカプトベンズイミダゾールの代わりに2-メルカプトベンゾチアゾールを用いて実施例 12 と同様に反応及び処理を行い、無色泡状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.40 (3H, s), 2.59-2.77 (8H, m), 2.86 (2H, t, $J = 7.0$

Hz), 3.00 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.12 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.16 (2H, m), 3.54 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.70–3.82 (8H, m), 6.50 (1H, s), 7.30 (1H, dt, $J = 7.7, 1.1$ Hz), 7.41 (1H, dt, $J = 7.7, 1.1$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.53 (1H, s).

製造例 1 3-アミノ-2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジンの合成

2,4-ジクロロ-6-メチル-3-ニトロピリジン (30 g, 144.9 mmol) をエタノール (300 mL) に溶解し、ラネーニッケル (1.50 g, 25.6 mmol) を加え、水素雰囲気下 (0.15 MPa) 60°C にて 7 時間激しく攪拌した。ラネーニッケルを濾去し、減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルム (60 mL) に溶解した。1 時間静置後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮して 3-アミノ-2,4-ジクロロ-6-メチルピリジン 24.62 g (収率 96 %) を無色固体として得た。これをヘキサンより再結晶し、無色結晶を得た。

実施例 39 N-(2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-2-ブロモアセトアミドの合成

3-アミノ-2,4-ジクロロ-6-メチルピリジン (48.0 g, 271.1 mmol) をクロロホルム (384 mL) に溶解し、N, N-ジメチルアニリン (39.4 g, 325.1 mmol) を加え、氷冷下、攪拌しつつブロモアセチルブロミド (65.7 g, 325.5 mmol) のクロロホルム (96 mL) 溶液を滴下した。同温にて 1 時間、室温にて 1 時間攪拌した後、氷冷下にてブロモアセチルブロミド (27.4 g, 135.7 mmol) のクロロホルム (48 mL) 溶液を再度滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。水 (288 mL) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を氷冷下にて 2 時間攪拌し、析出結晶を濾取し、冷却したエタノール (96 mL) にて洗浄した。50°C にて送風乾燥し、N-(2,4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-2-ブロモアセトアミド 58.81 g (収率 73 %) を無色結晶として得た。

濾液及び洗液を合わせ、有機層を分取し、水層をクロロホルム (240 mL) にて抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水 (240 mL) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を 60°C にてクロロホルム (48 mL) に溶解し、室温まで放冷後、氷冷下にて 2 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、冷却したクロロホルム (24 mL) にて洗浄した後、50°C にて送風乾燥し、N-(2,4-

ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-2-ブロモアセトアミドの第二結晶 12.83 g (収率 16 %) を無色結晶として得た。

実施例 40 N-(2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]アセトアミドの合成
N-(2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-2-ブロモアセトアミド (70.0 g, 234.9 mmol) をアセトニトリル (105 mL) に溶解し、氷冷下、攪拌しつつ炭酸カリウム (39.0 g, 282.2 mmol) を加えた。内温を5℃以下に保ち1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (36.7 g, 281.9 mmol) のアセトニトリル (140 mL) 溶液を滴下した後、室温まで昇温し、4時間攪拌した。反応液をクロロホルム-水より抽出し、水層を更にクロロホルムにて2回抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をイソプロパノール及びジイソプロピルエーテルより再結晶し、N-(2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド 73.57 g (収率 90 %) を無色結晶として得た。

実施例 41 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミドの合成

N-(2, 4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド (58.0 g, 167.0 mmol) 及び18-クラウン-6 (4.41 g, 16.7 mmol) をジメチルスルホキシド (580 mL) に溶解し、水冷下攪拌しつつナトリウムチオメトキシド粉末 (46.8 g, 667.7 mmol) を加えた。内温65~75℃にて2.5時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水冷下、水を加え、クロロホルムで抽出した。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄した後、飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をイソプロパノール及びジイソプロピルエーテルより再結晶し、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミド 43.83 g (収率 71 %) を無色結晶として得た。

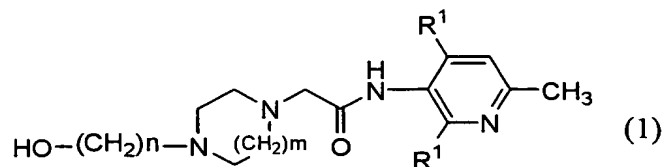
実施例 42 2-[4-(2-ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]-N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジ

ン-3-イル] アセトアミドの合成

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミド (50.0 g, 134.9 mmol)、2-メルカプトベンズイミダゾール (75.0 g, 499.3 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (125.0 g, 476.6 mmol) を減圧乾燥の後、無水N,N-ジメチルホルムアミド (500 mL) に溶解し、氷冷下、攪拌しつつアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) のトルエン溶液 (DEAD : 40 % w/v トルエン溶液, 168 mL, 385.9 mmol) を滴下し、同温度にて2時間攪拌後、室温まで昇温し更に1時間攪拌した。反応液にクロロホルム (500 mL) 及び 1 mol/L 塩酸 (500 mL) を加え分配し、水層を分取した。水層を更にクロロホルム (500 mL) にて二回洗浄した。水層にアセトニトリル (250 mL) を加えた後、炭酸カリウムを加えて塩基性とした後、室温にて1時間攪拌し、析出した結晶を濾取した。結晶を水 (300 mL) 及びアセトニトリル (100 mL) にて順次洗浄し、60℃にて送風乾燥し、2-[4-(2-ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチルピペラジン-1-イル]-N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]アセトアミド 65.38 g (収率 96.4 %) を微黄白色結晶として得た。

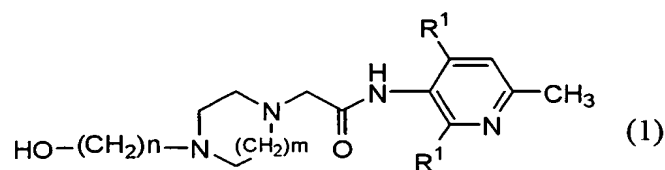
請求の範囲

1. 次式 (1) :

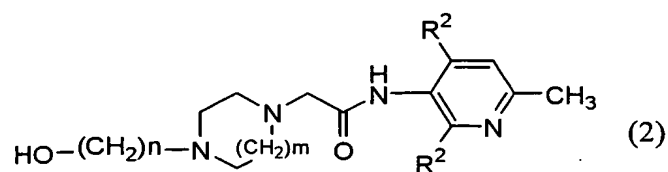


〔式中、 R^1 はハロゲン原子を示し、 m は1又は2、 n は1～6の整数を示す。〕
で表されるヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物。

2. 次式 (1) :

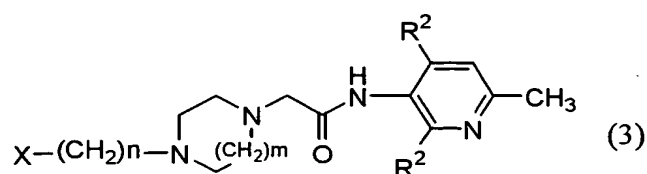


〔式中、 R^1 はハロゲン原子を示し、 m は1又は2、 n は1～6の整数を示す。〕
で表わされるヒドロキシアルキル環状ジアミン化合物に、 R^2H 〔式中、 R^2 は低級アルキルチオ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基又は低級アルコキシ低級アルコキシ基を示す。〕を反応させて次式 (2) :



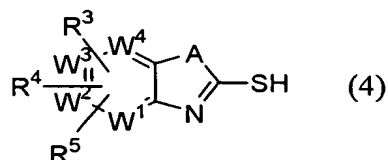
〔式中、 R^2 、 m 及び n は前記と同じものを示す。〕

で表される化合物とし、この水酸基を脱離基に変換して、次式 (3) :



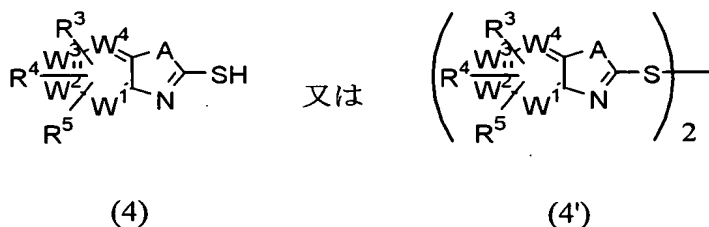
〔式中、Xは脱離基を示し、R²、m及びnは前記と同じものを示す。〕

で表される化合物とし、続いて次式（4）：



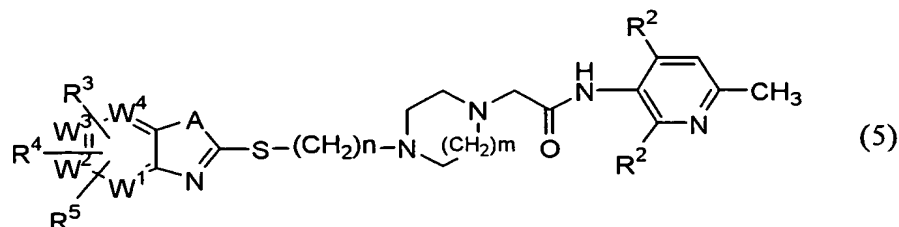
〔式中、AはNH、O又はSを示し、W¹～W⁴はCH又はそのいずれか1つがNを示し、R³、R⁴、R⁵はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ニトロ基又はシアノ基を示す。〕

で表されるチオール誘導体と反応させるか、或いは化合物（2）をリン化合物の存在下、次式（4）又は（4'）：



〔式中、A、W¹～W⁴、R³～R⁵は前記と同じものを示す。〕

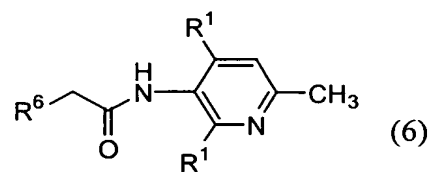
で表されるチオール誘導体を反応させることを特徴とする、下記式（5）：



〔式中、A、W¹～W⁴、R²～R⁵、m及びnは前記と同じものを示す。〕

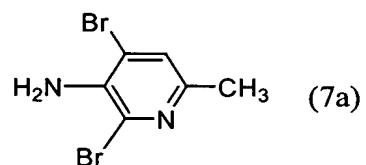
で表される環状ジアミン誘導体又はその塩の製造法。

3. 次式 (6) :



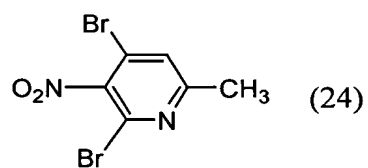
[式中、R¹及びR⁶は同一又は異なってもよいハロゲン原子を示す。]
で表されるアセトアミド化合物。

4. 下記式 (7a) :



で表される3-アミノ-2, 4-ジブロモ-6-メチルピリジン。

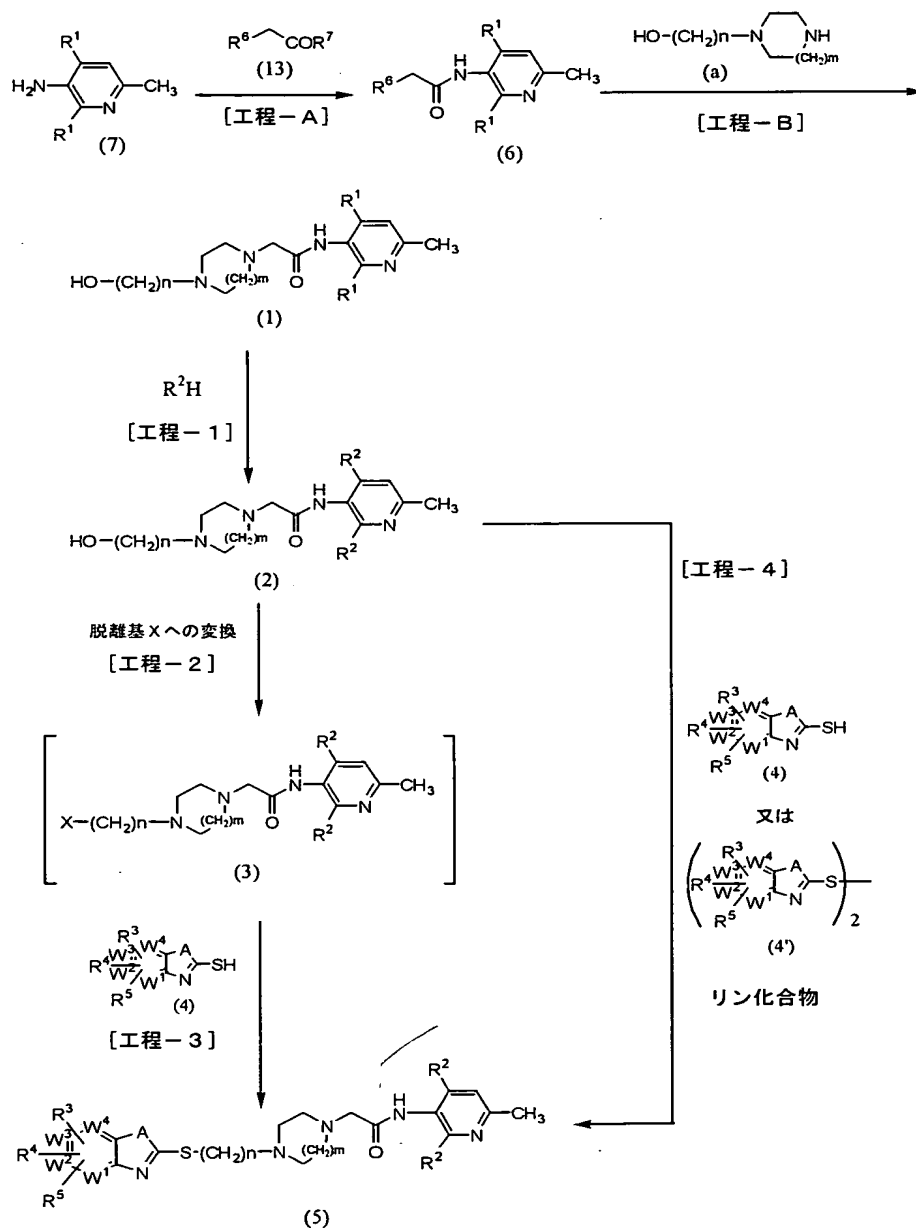
5. 下記式 (24) :



で表される2, 4-ジブロモ-6-メチル-3-ニトロピリジン。

要約書

本発明は、下記式で示される化合物(1)及び当該化合物(1)から化合物(5)を製造する方法に関する。



本発明の化合物(1)を用いることにより、医薬として有用な種々の環状ジアミン誘導体(5)又はその塩を工業的に有利に安定した収率で製造できる。